Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 264 dell'11 novembre 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 11 novembre 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 196

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Gonal-F.

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Gonal F.

Specialità medicinale Gonal F iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

3/EU/1/95/001/001 a 016.

Con decisioni della Commissione europea n. 1748 del 28 giugno 1996 e 1934 dell'11 luglio 1996, notificate alla Repubblica italiana in data 16 luglio 1996, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale GONAL F - Follitropina alfa è stata così modificata:

l'allegato I (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I delle predette decisioni;

l'allegato II (Autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito con l'allegato II delle predette decisioni;

l'allegato III parte A (Etichettatura) è sostituito con l'allegato III parte *A* delle predette decisioni;

l'allegato III parte *B* (Foglietto illustrativo) è sostituito con l'allegato III parte *B* delle predette decisioni.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GONAL-F ® 75

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

GONAL-F® contiene 75 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

(I) GONAL-F® è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(ii) GONAL-F® e indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT).

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F® 75 o 150 in 1 ml di diluente.

Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):
L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG).Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro I primi 7 giorni del ciclo.

La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F® che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F® è necessario somministare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.
Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F® e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.
Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare
Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.
L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.
L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3. CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.
GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di : insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.
Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. L'iperstimolazione ovarica può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni , prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimonstrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di reproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, é opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F®, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare. L'autosomministrazione di Gonal-F® dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può, determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6. USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7.EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E SULL'USO DI MACCHINE

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con. GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.
L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F® in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli è risultata essere gemellare; nella fertilizzazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F® seguendo un protocollo " a basse dosi " che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5UI /die.
Qualunque successivi incremento del dosaggio poteva essere efferuato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.
Su 110 pazienti trattate per un totale di 252 cicli è stato osservato un solo casi di sindrome da iperstimolazione ovarica (0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità.In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F®. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F® , tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Classificazione terapeutica: G03G Gonadotropine

5.1.PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

GONAL-F® è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.
Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.
Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3. DATI PRECLINICI

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.
In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.
Somministrato a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® è controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidrato
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2. INCOMPATIBILITA'

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F® .

6.3. VALIDITA'

Il prodotto liofilizzato è stabile per 12 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5. NATURA DEL CONTENITORE

Fiale o flaconi in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 75 IU, saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico,idrossido di sodio, azoto).
Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per iniettabili 1 ml).

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

GONAL-F® é presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ares-Serono (Europe) Ltd
112 Harley Street
London W1N 1AF
Inghilterra

8. NUMERI DI AIC E CONFEZIONI

1 fiala liof. + 1 fiala solv.	75 IU	EU/1/95/001/001
3 fiale liof. + 3 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/002
5 fiale liof. + 5 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/003
10 fiale liof. + 10 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/004
1 flac. liof. + 1 fiala solv.	75 IU	EU/1/95/001/005
3 flac. liof. + 3 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/006
5 flac. liof. + 5 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/007
10 flac. liof. + 10 fiale solv.	75 IU	EU/1/95/001/008

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 1995.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GONAL-F ® 150

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

GONAL-F® contiene 150 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

(I) GONAL-F® è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(ii) GONAL-F® e indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT).

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F® 75 o 150 in 1 ml di diluente.

Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):
L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG).Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro I primi 7 giorni del ciclo.
La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico piu comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F® che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde

adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F® è necessario somministare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.
Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F® e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.
Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare
Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.
L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.
L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3. CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.
GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di : insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.
Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. L'iperstimolazione ovarica puo divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.
Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni , prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimonstrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di reproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, é opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F®, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare. L'autosomministrazione di Gonal-F® dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6. USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7.EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E SULL'USO DI MACCHINE

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore. arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.
L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F® in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli è risultata essere gemellare; nella fertilizzazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F® seguendo un protocollo " a basse dosi " che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5UI /die.
Qualunque successivi incremento del dosaggio poteva essere efferruato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.
Su 110 pazienti trattate per un totale di 252 cicli è stato osservato un solo casi di sindrome da iperstimolazione ovarica (0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità.In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F®. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F® , tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Classificazione terapeutica: G03G Gonadotropine

5.1.PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

GONAL-F® è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.
Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.
Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3. DATI PRECLINICI

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.
In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.
Somministrato a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® è controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidrato
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2. INCOMPATIBILITA'

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F® .

6.3. VALIDITA'

Il prodotto liofilizzato è stabile per 12 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5. NATURA DEL CONTENITORE

Fiale o flaconi in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 150 IU, saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico,idrossido di sodio, azoto).
Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per iniettabili 1 ml).

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

GONAL-F® é presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento álla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ares-Serono (Europe) Ltd
112 Harley Street
London W1N 1AF
Inghilterra

8. NUMERI DI AIC E CONFEZIONI

1 fiala liof. + 1 fiala solv.	150 IU	EU/1/95/001/009
3 fiale liof. + 3 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/010
5 fiale liof. + 5 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/011
10 fiale liof. + 10 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/012
1 flac. liof. + 1 fiala solv.	150 IU	EU/1/95/001/013
3 flac. liof. + 3 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/014
5 flac. liof. + 5 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/015
10 flac. liof. + 10 fiale solv.	150 IU	EU/1/95/001/016

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 1995.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE GONAL-F

A. DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE

Serono Pharma S.p.A., Via de Blasio, Zona industriale di Modugno, 70123 Bari, Italia.
Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 4 gennaio 1993 da: Ministero della Sanità, Roma, Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica limitata rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La società è stata consultata (lettera del 14 febbraio 1996) e si è impegnata a fornire all'EMEA le informazioni supplementari di cui sopra entro la data limite indicata.

Aspetti clinici

Il detentore dell'autorizzazione all'immissione in commercio farà pervenire entro il 14 febbraio 1998 i risultati finali delle prove cliniche in corso sull'indicazione che segue, relativa alla variazione di tipo II sollecitata:

il GONAL-F è adatto per l'anovulazione (comprese le policisti ovariche) nelle donne che non hanno reagito al trattamento a base di citrato di clomifene.

Studio	Paese	Fase	Pazienti Gonal-F previsti	Stato dello studio	Paziente Gonal-F trattati[a]
5727	USA	III[b]	100	in corso	118
5804	Germania	III[b]	100	in corso	45
5884	Germania	III[c]	80	in corso	67
6160	Canada	III[b]	30	in corso	9
6406	Singapore	III[b]	10	in corso	11
6763	Giappone	III[b]	70	in corso	61
6826	Giappone	III[c]	70	in corso	89
6937	Canada	III[c]	50	in corso	5
TOTALE	-	-	**510**		**405**

[a] Alla data limite del 30 giugno 1995
[b] Studio controllato
[c] Studio non controllato

Aspetti chimici, farmaceutici e biologici

La società controllerà punti specifici di qualità su base ricorrente e sottoporrà i dati all'EMEA entro la data limite indicata

ALLEGATO III.B.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F® 75 (Fiale)

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 75 UI
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd., 112 Harley Street, London W1N 1AF, Inghilterra
Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico.

(I) GONAL-F®può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(II) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.
Il trattamento con GONAL-F® solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.
Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).
Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.
Nel caso si voglia praticar l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).

- Apertura della fiala: dovreste avere una fiala contenente un liquido trasparente (il solvente) e una o più fiale contenenti Gonal-F (liofilizzato). La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo

di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F® 75 (Flaconcini)

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 75 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd., 112 Harley Street, London W1N 1AF, Inghilterra
Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico
(I) GONAL-F®può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(II) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.
Il trattamento con GONAL-F® solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.
Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.
Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.
Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita
Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).
Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.
Nel caso si voglia practicar l'inizione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).

- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere

tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la

siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dal flacone contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F® 150 (Fiale)

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 150 UI
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd., 112 Harley Street, London W1N 1AF, Inghilterra
Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico.

(I) GONAL-F®può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(II) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.
Il trattamento con GONAL-F® solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.
Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).
Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.
Nel caso si voglia praticar l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).

- Apertura della fiala: dovreste avere una fiala contenente un liquido trasparente (il solvente) e una o più fiale contenenti Gonal-F (liofilizzato). La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed

aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F® 150 (Flaconcini)

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 150 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F® viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd., 112 Harley Street, London W1N 1AF, Inghilterra
Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico
(I) GONAL-F®può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(II) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F® è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F® è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.
Il trattamento con GONAL-F® solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.
Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F®. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F® e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.
GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.
Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento Il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.
Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.
Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).
Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.
In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F® è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.
Nel caso si voglia practicar l'inizione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).

- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dal flacone contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F®; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.
In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE.

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

96A7382

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8652442) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:

- annuale	L.	385.000
- semestrale	L.	211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L.	72.500
- semestrale	L.	50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L.	216.000
- semestrale	L.	120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L.	72.000
- semestrale	L.	49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L.	215.500
- semestrale	L.	118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:

- annuale	L.	742.000
- semestrale	L.	410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* L. 96.000, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L.	1.300.000
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L.	1.500
per ogni 96 pagine successive	L.	1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L.	4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	360.000
Abbonamento semestrale	L.	220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

L. 4.500